



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **21 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **WATTIN Marion**

Titre de la thèse : « **Modulation des mécanismes du Contrôle Qualité des Protéines dans la dystrophie musculaire de Duchenne** »

Résumé



De nombreuses études ont mis en évidence l'importance du contrôle qualité des protéines, c'est à dire des mécanismes de reconformation (chaperons moléculaires) et de dégradation (autophagie, proteasome) des protéines dans différentes pathologies musculaires telles que la dystrophie musculaire d'Ullrich (UCMD), de Duchenne (DMD) ou d'Emery-Dreifuss (EDMD) ; cependant, à l'heure actuelle, aucune n'a été menée sur l'ensemble de ces mécanismes dans un seul et même modèle et sur des cellules musculaires avant leur différenciation en muscles. Nous nous sommes donc intéressés à la fonctionnalité des mécanismes de Contrôle Qualité des Protéines et à leurs interconnexions dans des myoblastes immortalisés de donneurs sains ou de patients atteints de DMD. Nous avons observé une augmentation de l'agrégation protéique dans les cellules DMD. Ce phénomène s'accompagne d'une dérégulation des mécanismes de séquestration par les chaperons moléculaires, conséquence d'une modulation de l'expression des protéines HSPB5 et HSPB8. Les mécanismes de dégradation sont également dérégulés; en effet, nous avons observé d'une part, une diminution de l'activité enzymatique du protéasome ainsi que des molécules d'adressage des protéines multiubiquitinées au protéasome et d'autre part, une augmentation de l'activité du facteur de transcription NF κ B, de l'expression de protéines intervenant dans l'autophagie et des complexes BAG3/HspB8 conduisant à une augmentation du flux autophagique. L'ensemble de ces dérégulations reflète l'existence d'un stress d'agrégation protéique dans les myoblastes issus de patients DMD. Dans ce contexte, la modulation pharmacologique du PQC dans ces cellules pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique pour la Dystrophie Musculaire de Duchenne.